

선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 임산부의 정상 질식 분만 1예

연세대학교 의과대학 산부인과학교실
김복자 · 이창희 · 김영한 · 조재성 · 박용원

=ABSTRACT=

A case of vaginal delivery in woman with congenital factor V deficiency

Bok Ja Kim, M.D., Chang Hee Lee, M.D., Young Han Kim, M.D.,
Jae Sung Cho, M.D., Yong Won Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Congenital factor V deficiency is a rare coagulation disorder, which is genetically autosomal recessive. In 1947, Owren first described a case of parahemophilia. During childhood, ecchymosis (bruising), epistaxis, oral hemorrhage, soft-tissue hemorrhage, and postpartum hemorrhage are noted in half of the patients. Because factor V is involved in common pathway in the coagulation scheme, prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) are prolonged. Definite diagnosis can be made with a specific factor V assay. Fresh frozen plasma would appear to be the treatment of choice. For the first time in Korea, we experienced a case of vaginal delivery in a patient with factor V deficiency. She delivered a male baby weighing 3120gm with median episiotomy. Six units of fresh frozen plasma were transfused during delivery. After additional transfusions of fresh frozen plasma, she was discharged on fourth postpartum day without hemorrhage or hematoma.

Key Words : factor V, congenital, deficiency, fresh frozen plasma, vaginal delivery

선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 (congenital factor V deficiency)은 1947년 Owren 이 혈우병 유사증 (parahemophilia) 여성을 처음으로 기술함으로써 알려지게 되었으며,¹ 국내에서는 1987년 Song 등이 혈관절증 (hemarthroses)을 가진 9세 소아에서 최초로 보고하였다.² 상염색체 열성으로 유전되는 비교적 드문 혈액 응고 장애 질환으로, 환자의 약 반 수에서 소아기 때 출혈 경향을 보이며, 나머지는 성인기에 진단된다.^{3,4} 임상 증상은 무증상으로부터 심한 출혈 경향까지 다양하나, 통상 출혈반 (ecchymosis, bruising), 비출혈, 구강 점막 출혈, 연부 조직 출혈 등을 보이며, 가임기 여성에서는 비정상적인 질출혈, 월경과다 (menorrhagia) 및 산후 출혈 등의 증상을 보인다.⁴ 프로트롬빈 시간 (prothrombin time) 및 부분 트롬보플라스틴 시간 (partial thromboplastin time)이 지연되는 것으로 추정 진단하고, 제 V 혈액 응고인자 활성도 검사 (specific factor V assay)로써 확진하게 된다. 치료는 신선

동결 혈장 (fresh frozen plasma)의 투여로써 결여된 제 V 혈액 응고인자를 보충하는 것이다. 임신과 관련해서는 1951년 Stahlman 등이 20세 여성에서 정상 분만 후 대량의 산후 출혈을 경험하고 보고한 것이 최초이며,⁵ 그 이후 세계적으로도 매우 드물게 보고되고 있으며, 특히 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 임산부에서 신선 동결 혈장 등으로 적절한 치료를 함으로써 산후 출혈이나 회음부 혈종 등의 합병증 없이 성공적인 정상 질식 분만을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○선, 30세.

현병력 : 산모는 최종 월경일이 2000년 11월 17일로

접수일 : 2001. 11. 27.
주관책임자 : 박용원

본원에서 초음파검사 시행 후 정상 자궁내 임신 확인 받고 산전진찰 받아왔으며, 임신 16주에 다운증후군 선별 검사 양성 소견 보여 양수천자검사 시행 받았으며, 염색체 검사결과는 정상이었다. 임신 40주에 외래 내원하여 실시한 골반 내진 검사상 양막 파수는 없었고, 자궁 경부 개대 3 cm, 자궁 경부 소실 70%, 태아 선진부 -3 정도의 하강을 보여 정상 질식 분만을 위해 분만실로 입원하였다.

산과력 : 초산부 (0-0-0-0). 최종 월경일은 2000년 11월 17일, 분만 예정일은 2001년 9월 5일이었다.

월경력 : 초경은 15세, 월경 주기는 35일로 규칙적이었고, 약 5일간 지속되며, 양은 보통이고, 생리통은 없었다.

과거력 : 소아기 동안 쉽게 멍이 든다거나, 비정상적인 구강 점막 출혈 및 비출혈, 월경과다 등의 출혈성 경향은 없었다. 1999년 9월 11일 하복부 동통을 주소로 본원 응급실로 내원하여, 혈복강, 우측 난소 황색 출혈 진단 하에 개복술 및 일차 봉합술 (1 closure)을 시행 받았다. 당시 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간은 지연되어 있었고, 트롬빈 시간 및 혈소판 수치는 정상이었으며, 신선 동결 혈장 및 비타민 K 등의 보존적 치료 후 퇴원하였다. 혈액 내과 외래에서 출혈성 질환에 관한 정밀 검사를 시행 받았으며, 제 V 혈액 응고인자 활성도가 3%로 확인되어 선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증으로 진단 받았다. 2000년 1월 28일, 별다른 외상없이 갑자기 발생한 하복부 동통으로 응급실 내원하였고, 혈복강, 우측 난소 출혈 진단 하에 입원하였다. 신선 동결 혈장 및 비타민 K 등의 보존적 치료 받고 퇴원하였으며, 혈액 내과 외래에서 혈액 응고 검사 및 증상을 정기적으로 추적 관찰 받아왔다.

가족력 : 출혈성 경향이나 특별한 유전성 질환을 가진 환자는 없었고, 근친 결혼도 없었다.

이학적 소견 : 신장은 160 cm, 체중은 61 kg, 입원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C였다. 안구 결막은 창백하지 않았으며, 구강이나 비출혈의 흔적 없었고, 전신에 걸쳐 출혈반은 보이지 않았다. 복부는 임신 주수에 합당하게 팽창되어 있었으며, 음모 바로 위쪽에 가로 방향의 수술 흔적이 관찰되었다. 전자 태아 감시 장치로 측정한 태아 심박동수는 정상 범위였으며, 자궁 수축 간격은 15분 이상으로 불규칙하였고, 비정상적인 질출혈은 없었다.

검사 소견 : 혈색소 11.5 g/dL, 적혈구 용적 33.2 V%, 혈소판 223,000/ μ L이었으며, 프로트롬빈 시간 31.3초 (정상 범위, 10.7~14.0초), 부분 트롬보플라스틴 시간은 67.8초 (정상범위, 28.0~45.0초)이었다. 뇨화학 검사와 간기능검사, 신기능검사, 흉부 X선 검사 및 심전도는 정상이었다.

치료 및 경과 : 태아 심박동수 및 자궁 수축 간격을 관

측하면서 비정상적인 질출혈 유무 및 출혈정도, 전신에 걸쳐 출혈반 등의 출혈 경향이 나타나는지 관찰하였다. 입원한 지 9시간이 경과한 후, 부적절한 자궁 수축으로 옥시토신 제제인 pitocin을 점적 주사하여 유도분만 시작하였으며, 유도분만 시작 3시간 후 자연적으로 양막 파수 되었고, 그 후 6시간 경과 후 완전 자궁 경부 개대 및 소실이 이루어졌다. 준비한 신선 동결 혈장 6 units (15 ml/kg)를 수혈하기 시작하였고, 약 20분 후 정중 회음 절개 하에 3120 gm의 남아를 질식 분만하였다. 신생아는 출생 시 APGAR 점수 1분-8점, 5분-9점으로 출혈반 없이 전신 상태 양호하였다. 태반 박리 후 pitocin 10 units를 수액에 섞어 정주하였고, 흡수봉합사인 Chromic Cat Gut 1-0, 2-0로 회음 절개부를 봉합하였다. 진통 중의 자궁 경부 출혈은 경미한 정도였고, 분만 중의 출혈량은 약 200 ml 정도였다. 분만 직후 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/분이었고, 전신에 출혈반 등은 관찰되지 않았다. 자궁 수축 상태는 양호하였고, 질출혈은 없었고, 회음부 및 질벽에 혈종도 없었다. 신선 동결 혈장 첫 수혈 후 6시간 경과 후 프로트롬빈 시간은 17.7초, 부분 트롬보플라스틴 시간은 37.2초였으며, 매 12시간마다 3 units (7.5 ml/kg)의 신선 동결 혈장을 산후 제 2일까지 총 5회 추가 수혈하였고, 매 12시간마다 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간을 추적 검사하였다. Methergin을 경구 투여하면서 회음부 좌욕, 유방 마사지 등의 보존적 처치 시행하였다. 산후 제 4일에 생체 활력 징후는 정상이었으며, 출혈반 없이 전신 상태는 양호하였다. 정상적인 오로 배출과 함께 질 벽, 회음부 및 회음부 절개부위에 혈종 형성 관찰되지 않았고, 프로트롬빈 시간은 24.2초, 부분 트롬보플라스틴 시간은 62.0초이었으며 6주 후 외래 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다. 신생아는 출생 후 시행한 검사상 혈색소 13.0 g/dL, 적혈구 용적 37.8 V%, 백혈구 13,890/ μ L, 혈소판 305,000/ μ L이었고, 프로트롬빈 시간 15.1초, 부분 트롬보플라스틴 시간은 49.2초였다. 기본 검사 및 처치 후 출생 5일째 퇴원하였고, 외래 추적하여 출혈성 경향에 대한 정밀 검사 시행하기로 하였다.

고 찰

1943년 Quick은 채혈한 후 시간이 경과한 혈장 (aged plasma)에서 프로트롬빈 시간이 지연되어 있는 것을 보고 불안정인자 (labile factor)가 존재함을 가설화했으며,⁶ 1947년 Owren은 어릴 때부터의 출혈성 경향을 가진 여성에서 혈우병 유사증을 처음으로 기술함으로써 제 V 혈액 응고인자 결핍증을 진단하였다.¹

제 V혈액 응고인자는 불안정인자 혹은 프로아세레린 (proaccelerin), Ac-글로불린 (Ac-globulin)이라고도 불린다.

약 13%의 탄수화물을 포함하는 분자량 335,000 MW의 당단백으로, 일차적으로는 간 실질 세포 (혈장 제 V혈액 응고인자, plasma factor)와 거핵구 (혈소판 제 V혈액 응고인자, platelet factor)에서 생성되며, 혈관 내막 세포 및 단핵구에서도 소량 생성된다고 알려져 있다.^{7,8} 제 V 인자의 혈장 내 농도는 약 7 $\mu\text{g/ml}$ 이고, 이중 혈소판 인자는 약 20%를 차지하고 있으며, 피브리노겐, 프로트롬빈, 제 VIII 응고인자와 마찬가지로 혈액 응고 과정으로 소비되어 없어진다.⁹ 제 V혈액 응고인자는 인지질과 칼슘 이온 존재 하에 활성화되며, 제 Xa 응고인자가 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시키는데 조인자 (cofactor)로서 작용하게 되고, 활성화된 C단백질 (activated protein C)에 의해 불활성화 된다.

제 V 혈액 응고인자 결핍증은 선천적 결핍과 후천적인 것으로 대별된다. 선천성 결핍증은 상염색체 열성으로 유전되는데, 유전자 빈도가 $5-10 \times 10^{-4}$ 이며 1q21-25에 위치하고 있으나 아직까지 그 분자적 결함은 밝혀져 있지 않다.¹⁰ 이형접합자 (heterozygote)의 제 V 인자 활성도는 35-50%로 알려져 있으며, 부모 중 정상적인 제 V 인자 농도를 보이는 경우가 있어 상염색체성 부분적 우성일 가능성도 시사되고 있다. 발생 빈도는 인구 100만명당 1명으로 비교적 드문 질환이며, 성별 차이가 없고, 지역적 또는 인종적 소인은 없다.^{4,11}

후천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증은 급-만성 간기능 장애, 범발성 혈관내 응고장애, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병에서 볼 수 있고,¹² 또한 스트렙토마이신 (streptomycin) 항생제 및 소의 트롬빈 (bovine thrombin)으로 치료 받은 과거력이 있는 사람에게서 제 V 인자 억제 인자 (factor V inhibitor)가 형성되어 발생하는 경우도 있다.^{13,14}

임상 증상은 제 V 인자가 10% 미만일 때부터 나타나기 시작하는데, 무증상으로부터 심한 출혈 경향에 이르기까지 매우 다양하며, 일반적으로 경한 증상 때문에 진단이 늦어진다.^{4,15} 환자의 약 반 수에서 소아기 때 출혈성 경향이 나타나며, 신생아기의 출혈은 매우 드물다. 나머지는 성인기에 출혈 증상이 있어 진단되거나, 우연히 검사상 발견되기도 한다. 반상 출혈이 가장 빈번하고, 비출혈, 구강 점막 출혈, 연부 조직 출혈 및 외상이나 수술 후 지속적인 출혈 등으로 나타나며, 가임기 여성에서는 비정상적인 질출혈, 월경과다, 산후 출혈, 회음 절개부의 혈종 형성 등의 증상을 보인다.^{4,6} 이 외에 위장 출혈, 혈뇨, 혈관결종 및 두개강내 출혈 등도 보고된 바 있다.³ 본 예에서는 월경과다는 없었으나, 1999년 9월과 2000년 1월에 각각 두 차례에 걸쳐 난소 출혈에 의한 혈복강 증상을 나타내었고, 분만 및 산후에는 신선 동결 혈장을 이용한 적절한 치료로 산후 출혈 및 회음부 혈종 형성 등의 증상은 없었다.

임상 증상의 정도는 제 V 인자의 혈장내 농도만으로는 예측할 수 없고, 제 V 인자의 촉매 작용 부분 (catalytic subunit)이 혈소판에 존재하는가에 따라 결정되어진다.^{4,15} 왜냐하면, 혈소판막에 제 V 인자가 존재해야만 활성화된 제 Xa 인자가 결합할 수 있으며, 40%의 혈장내 제 V 인자의 농도와 2-4%의 혈소판 인자를 가진 퀘벡 제 V 인자 변이 (factor V Quebec variant)에서도 출혈성 경향이 관찰되었기 때문이다.¹⁶

제 V 인자는 공통성 혈액 응고 과정 (common pathway)에 관여하므로, 혈액 검사상 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간이 지연되고, 트롬빈 시간이나 혈소판 기능 검사는 정상 소견을 보인다. 출혈 시간 (bleeding time)은 정상이나, 심한 제 V 인자 결핍증에서는 혈소판 인자가 거의 없어 출혈 시간이 지연될 수도 있다.¹⁷ 확진은 제 V 혈액 응고인자 활성도 검사로써 이루어진다.³ 본 예에서도 1999년 9월 입원했을 당시에 지연된 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간, 정상 혈소판 수치를 보였으며, 1999년 11월 시행한 제 V 인자 활성도 검사에서 3%로 확인되어 선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증으로 진단되었다.

출혈에 대한 치료는 제 V 인자를 보충해 주는 것으로 신선 동결 혈장만이 효과적이다. cryoprecipitate는 제 V 인자가 풍부하지 않고, 혈소판은 수혈 후 항혈소판 항체 (antiplatelet antibody) 형성의 우려가 있어 별로 권장되지 않는다. 다만, 제 V 인자 억제 인자 (factor V inhibitor)가 존재하는 후천적 결핍증에서는 혈소판이 유용할 수도 있다.¹³

신선 동결 혈장 내에는 각 응고인자가 1 unit/ml로 포함되어 있으며, 제 V 인자는 약 5개월 이상 보존되지만 1개월 이내의 신선한 것을 사용하는 것이 바람직하며, 신선 동결 혈장 내에는 신선 동결 혈장을 통하여 투여된 제 V 인자의 평균 생물학적 반감기는 12-36시간이고, 정도 혹은 중등도의 출혈에 대한 제 V 인자의 혈장내 지혈치 (hemostatic level)는 약 10-25%이므로, 치료를 위해서는, 신선 동결 혈장을 초기 부하 용량 (initial loading dose)으로 체중 1 kg당 15-20 ml를 투여한 후 체중 1 kg당 3-6 ml씩의 유지 용량 (maintenance dose)을 12-36시간 간격으로 투여하면서 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간을 추적 검사하면 된다.^{4,10,18}

선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 환자에 있어 수술은 반드시 필요한 경우에만 시행되어야 하며, 수술 전에 충분한 양의 신선 동결 혈장을 준비해두고 매일 한 번씩 7일 동안 투여해야 하고, 경한 출혈 시에는 1회의 투여로 충분할 것으로 보인다.

조경 후 월경과다가 심한 여성에서, 생식력 보존을 원할 경우 성선자극호르몬 장기 투여 (long-term GnRH therapy)로 저에스트로젠 상태 (hypoestrogenic state)를

유도해 볼 수도 있다. 주사제제 (injectable GnRH or progesterone)는 투여시에 출혈을 유발할 수 있는 단점이 있어 권장되고 있지 않으며, 지속성 경구용 피임약은 무월경 유도에는 성공할 수 있으나 소퇴성출혈이 발생할 수도 있다는 단점이 있다. 약물요법으로 치료되지 않는 경우와 생식력 보존을 원하지 않을 때에는 자궁내막 소작술 (endometrial ablation), 자궁적출술 등의 수술적 방법도 고려해 볼 수 있다.¹⁹⁾

산후 출혈은 자궁 마사지 및 oxytocin제제, methylergometrin제제 등의 통상적인 처치와 함께 출혈량에 따른 신선 동결 혈장의 투여로 치료될 수 있다. 한편, 분만 후 수일이 경과한 후 발생하는 정도의 산후 출혈은 통상적인 처치에 반응한다는 몇몇 보고가 있어, 그 원인이 질환 자체에 의한 응고 장애라기보다는 산모의 일상 활동으로의 복귀 때문이라는 주장도 있다.²⁰⁾

본 예에서는 완전 자궁 경부 개대 및 소실이 될 때까지는 경미한 정도의 출혈만이 관찰되어 신선 동결 혈장을 투여하지 않았고, 분만 직전에 신선 동결 혈장 6 units (15 ml/kg)을 초기 부하한 후, 매 12시간마다 신선 동결 혈장 3 units (7.5 ml/kg)씩을 유지 용량으로 총 5회 투여하였으며, 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간을 12시간 간격으로 추적 검사하였다. 분만 후 제 4일에 출혈반 없이 전신 상태 양호하였고, 산후 출혈이나 회음부 혈종 등의 합병증 없이 퇴원하였으며, 신생아는 출생 시 전신 상태 양호하였고, 혈액 응고 검사상 정상 범위로 제 5일에 정상적으로 퇴원하였다.

저자들은 선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 임신부에서 신선 동결 혈장 등으로 적절한 치료를 함으로써 산후 출혈이나 회음부 혈종 등의 합병증 없이 성공적인 정상 질식 분만을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Owren PA, Parahaemophilia. Hemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet* 1947; 1: 446-8.
2. Song JW, Um MR, Ahn HS, Hong CY. A case of congenital factor V deficiency. *J Korean Med Sci* 1987; 2: 179-82.
3. Girolami A, De Marco L, Dal BO Zanon R, Patrassi G, Cappellato MG. Rarer quantitative and qualitative abnormalities of coagulation. *Clin Hematol* 1985; 14: 385-411.
4. Seeler RA. Parahemophilia (Factor V deficiency). *Med Clin N Am* 1972; 56: 119-25.
5. Stahlman F Jr, Harrington WJ, Maloney WC. Parahemophilia (Owren's disease). Report of a case in a woman with studies on other members of her family. *J Lab & Clin Med* 1951; 38: 842-5.
6. Quick AJ. On the constitution of prothrombin. *Am J Physiol* 1943; 140: 212-20.
7. Olson JP, Miller LL, Troup SB. Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. *J Clin Invest* 1966; 45: 690-701.
8. Giddings JC, Shearn SAM, Bloom AL. The immunological localization of factor V in human tissue. *Br J Haematol* 1975; 29: 57-65.
9. Tracy PB, Eide LL, Bowie EJW, Mann KG. Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. *Blood* 1982; 60: 59-63.
10. Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry* 1992; 31: 3777-85.
11. Owren CA, Cooper T. Parahemophilia. *Arch int Med* 1955; 95: 194-225.
12. McMillan CW, Weiss AE, Johnson AM. Acquired coagulation disorders in children. *Pediat Clin N Am* 1972; 19: 1029-43.
13. Feinstein DI. Acquired inhibitors of factor V. *Thrombos Haemostas* 1978; 39: 663-74.
14. Rapaport SI, Zivelin A, Minow RA, Hunter CS, Donnelly K. Clinical significance of antibodies to bovine and human thrombin and factor V after surgical use of bovine thrombin. *Am J Clin Pathol* 1991; 97: 84-91.
15. Phillips LL, Little WA. Factor V deficiency in obstetrics. *Obstet Gynecol* 1962; 19: 507-12.
16. Tracy PB, Giles AR, Mann KG, Eide LL, Hoogendoorn H, Rivard GE. Factor V (Quebec); a bleeding diathesis associated with a qualitative platelet factor V deficiency. *J Clin Invest* 1984; 74: 1221-8.
17. Alexander B, Goldstein R. Parahemophilia in three siblings (Owren's disease) with studies on certain plasma component affecting prothrombin conversion. *Am J Med* 1952; 13: 255-72.
18. Webster WP, Roberts HR, Penick GD. Hemostasis in factor V deficiency. *Am J Med Sci* 1964; 249: 92-100.
19. Kelly B, Melita LD, Cherry P. Factor V deficiency and menstruation; A gynecologic challenge. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 839-40.
20. Luis FF, David S, Waterbury C. Pregnancy and Ac-globulin deficiency. Report of a case. *Am J Obst Gynecol* 1957; 74: 909-14.

=국문초록=

선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증은 상염색체 열성으로 유전되는 비교적 드문 혈액 응고 장애 질환으로, 출혈반, 비출혈, 구강 점막 출혈, 연부 조직 출혈 등을 보이며, 가임기 여성에서는 비정상적인 질출혈, 월경과다 및 산후 출혈 등의 증상을 보인다. 지연된 프로트롬빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간 및 제 V 혈액 응고인자 활성도 검사로써 진단하게 되며, 치료는 신선 동결 혈장의 투여이다. 임신과 관련해서는 1951년 Stahlman 등이 정상 분만 후 대량의 산후 출혈을 경험하고 보고한 것이 최초이며, 그 이후 세계적으로도 매우 드물게 보고되고 있으며, 특히 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 선천성 제 V 혈액 응고인자 결핍증 임신부에서 신선 동결 혈장 등으로 적절한 치료를 함으로써 산후 출혈이나 회음부 혈종 등의 합병증 없이 성공적인 정상 질식 분만을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 제 V 혈액 응고인자, 선천성, 결핍증, 신선 동결 혈장, 질식 분만